

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-228421

(43)Date of publication of application : 24.08.1999

(51)Int.Cl.

A61K 31/70

A61K 9/06

A61K 31/79

A61K 47/10

A61K 47/18

(21)Application number : 10-041068

(71)Applicant : TEIKA SEIYAKU KK  
KOWA CO

(22)Date of filing : 06.02.1998

(72)Inventor : AOKI TAKAHIKO  
HARA AKIRA  
SAKAGUCHI MAYUMI  
INAGI TOSHIO

## (54) THERAPEUTIC AGENT FOR SKIN WOUND

## (57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a pharmaceutical preparation, stable, excellent in water absorption, having extraordinary small increase of a time-dependent hardness and soft, and suitable for formulations such as ointments, etc.

SOLUTION: This therapeutic agent for skin wounds comprises 50-80 wt. % of saccharide, 19-45 wt.% of at least one nonvolatile solvent selected from a polyethylene glycol and 1,3-butylene glycol, 0.01-1.0 wt.% of a lower hydroxyalkylamine and 0.1-10 wt. % of Povidone-iodine.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 01.11.2004

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

*This Page Blank (uspto)*

\* NOTICES \*

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

---

CLAIMS

---

[Claim(s)]

[Claim 1] 50 - 80 % of the weight of saccharides, a polyethylene glycol and 1, the skin wound therapy agent characterized by containing 19 - 45 % of the weight of one sort of non-volatile solvents as being chosen out of 3-butylene glycol as it is \*\*\*\*.

[Claim 2] Furthermore, the skin wound therapy agent according to claim 1 containing 0.01 - 1.0 % of the weight of hydroxy low-grade alkylamines.

[Claim 3] Furthermore, the skin wound therapy agent according to claim 1 or 2 containing 0.1 - 10 % of the weight of povidone iodine.

---

[Translation done.]

This Page Blank (uspto)

\* NOTICES \*

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

---

DETAILED DESCRIPTION

---

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] This invention relates to the pharmaceutical preparation for a skin wound therapy which is used for the therapy of skin wounds including the bedsore etc. and which contains a saccharide as an active principle.

[0002]

[Description of the Prior Art] Conventionally it is known that a saccharide has granulation multiplication and bacteriostatic action, and povidone iodine is drugs by which pressure of business is generally carried out as a germicide. [hospital pharmacy, 10th volume 315-322(1984)] to which it is already reported that the outstanding skin restoration effectiveness was acquired when these two drugs, and granulated sugar and povidone iodine pharmaceutical preparation were mixed and having been applied to the various breakage skins. Moreover, the breakage skin restoration pharmaceutical preparation containing the buffer which adjusts pH of 50 - 90 % of the weight of sugar, 0.5 - 10 % of the weight of povidone iodine, 1 - 20 % of the weight of water, and pharmaceutical preparation to 3.5-6 also being reported (JP,1-32210,B), and it being used by the actual clinical field, and mentioning the high curative effect is known.

[0003]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] However, the ointment-like pharmaceutical preparation containing a saccharide had the trouble that a degree of hardness increased with time after preparation. If a degree of hardness increases, a feeling of an activity not only gets worse, but uniform spreading to a part for a scratch will become difficult. As an approach of lowering the degree of hardness of saccharide content ointment-like pharmaceutical preparation, although the loadings of a saccharide were decreased or there was the approach of increasing, and it being sufficient for and carrying out the loadings of water, the problem was in stability -- separation produces any approach in pharmaceutical preparation, or a spot appears. Moreover, although the approach of blending a high-concentration glycerol was reported in order to improve the extensibility of the pharmaceutical preparation containing a saccharide (JP,9-40563,A), the pharmaceutical preparation obtained by this approach had the bad stability of a saccharide or a germicide, and it was not a satisfying thing. Thus, the degree of hardness might increase the ointment-like pharmaceutical preparation which contains a saccharide conventionally, and the problem might arise in stability. Therefore, there is no foreign body sensation forever softly, and stable pharmaceutical preparation was expected.

[0004]

[Means for Solving the Problem] this invention person found out that solidification of these pharmaceutical preparation could be prevented by using the solvent of a specific non-volatile which replaces water paying attention to the degree of hardness of pharmaceutical preparation becoming high as the moisture in pharmaceutical preparation evaporated, as a result of repeating research wholeheartedly. Furthermore, that the stability of pharmaceutical preparation is also further securable found out by adding hydroxy low-grade alkylamine. That is, the skin wound therapy agent of this invention is characterized by containing 19 - 45 % of the weight of one sort of non-volatile solvents as being chosen out of 50 - 80 % of the weight of saccharides, and

*This Page Blank (uspto)*

polyethylene-glycol and 1, and 3-butylene glycol, as it is \*\*\*\*. Furthermore, the skin wound therapy agent of this invention can secure the stability of pharmaceutical preparation further by blending 0.01 – 1.0 % of the weight of hydroxy low-grade alkylamines. Moreover, the pharmaceutical preparation of this invention is suitable for combination of the povidone iodine which is the outstanding germicide.

[0005]

[Embodiment of the Invention] In this invention, sucrose, a glucose, glucose, etc. mention and \*\*\*\* of a saccharide is [ white soft sugar, granulated sugar etc. ] desirable. The blending ratio of coal to the whole pharmaceutical preparation constituent of a saccharide is about 60 – 80 % of the weight preferably 50 to 80% of the weight. If this blending ratio of coal has a low curative effect and, on the other hand, exceeds 80 % of the weight at less than 50 % of the weight, the degree of hardness of pharmaceutical preparation will increase. The loadings of polyethylene-glycol [ in this invention ] and/or 1, and 3-butylene GURIKO – RU are 20 – 35 % of the weight preferably 19 to 45% of the weight to the whole pharmaceutical preparation constituent. If a degree of hardness increases at less than 19 % of the weight and these loadings, on the other hand, exceed 45 % of the weight, a degree of hardness will be influenced. 1000 or less thing is desirable still more desirable, and the molecular weight of a polyethylene glycol is 200–400. Moreover, since it is dependent also on polyethylene-glycol molecular weight, and the degree of hardness of this invention pharmaceutical preparation maintains a suitable degree of hardness, they can be mixed and can also blend the polyethylene glycol from which molecular weight differs. [ two or more ]

[0006] As hydroxy low-grade alkylamine blended into this invention pharmaceutical preparation, monoethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, monoisopropanolamine, diisopropanolamine, tri-isopropanolamine, etc. are mentioned, and it blends 0.01 to 1.0% of the weight to the whole pharmaceutical preparation constituent. Especially, diisopropanolamine is the most suitable and blends this 0.03 to 0.4% of the weight preferably. If the loadings of hydroxy low-grade alkylamine do not necessarily have the enough stabilization effect of the saccharide in pharmaceutical preparation at less than 0.01 % of the weight and, on the other hand, exceed 1.0 % of the weight, povidone iodine will serve as instability. The rate which the povidone iodine in this invention is indicated by drugs-not-in-the-Japanese-Pharmacopoeia component specification, and is blended with the whole pharmaceutical preparation constituent of povidone iodine is about 0.5 – 7 % of the weight preferably 0.1 to 10% of the weight.

[0007] Germicides other than the above-mentioned povidone iodine can also be blended with this invention pharmaceutical preparation. As an example of a germicide, chlorhexidine hydrochloride, benzethonium chloride, a benzalkonium chloride, cetyl pyridinium chloride, isopropyl methyl phenol, etc. are mentioned. Moreover, other additives, such as a solubilizing agent and a stabilizing agent, can also be suitably blended with this invention pharmaceutical preparation. As a solubilizing agent, potassium iodide, a sodium iodide, a glycerol, etc. are mentioned, for example. As for the skin wound therapy agent of this invention, it is desirable to consider as the pharmaceutical preparation of the non-drainage system to which the moisture content was reduced, and, as for a moisture content, it is desirable to consider as 3 or less % of the weight.

[0008]

[Effect of the Invention] It excels in a water absorption operation, and it is stable and it is [ there is very little lifting of a degree of hardness with time, and / the pharmaceutical preparation of this invention is soft pharmaceutical preparation and ] suitable for pharmaceutical forms, such as an ointment.

[0009]

[Example] Next, although an example is given and this invention is explained to a detail, this invention is not limited to these examples.

Example 1\*\* white soft sugar 70 weight sections \*\* povidone iodine Three weight sections \*\* macro gall 300 20 weight sections (the polyethylene glycol by Nippon Oil & Fats Co., Ltd., average molecular weight 280–320)

\*\* Macro gall 200 The 6.13 weight sections (the polyethylene glycol by Nippon Oil & Fats Co.,

*This Page Blank (uspto)*



Ltd., average molecular weight 90-210)

\*\* Potassium iodide 0.7 Weight section \*\* diisopropanolamine \*\*, \*\*, and \*\* are added to what mixed 0.17 weight sections \*\* and \*\* well, and churning mixing is carried out. \*\* was added and kneaded to this and uniform ointment-like pharmaceutical preparation was obtained.

[0010] By the same approach as example 2 example 1, the component was mixed and kneaded by the following presentation ratios, and the ointment-like pharmaceutical preparation of homogeneity was prepared.

White soft sugar 70 weight sections povidone iodine 0.5 weight sections macro gall 200 26.77 weight sections potassium iodide 0.7 Weight section diisopropanolamine 0.03 weight sections purified water Two weight sections [0011] By the same approach as example 3 example 1, the following presentation ratio components were mixed and kneaded and the ointment-like pharmaceutical preparation of homogeneity was prepared.

White soft sugar 70 weight sections povidone iodine Three weight sections 1, 3-butylene glycol 24.13 weight sections potassium iodide 0.7 Weight section diisopropanolamine 0.17 weight sections purified water The next trial was performed in order to check the effectiveness of 2 weight sections this invention. The ointment-like pharmaceutical preparation of the drainage system which does not contain the non-volatile solvent of the invention in this application as an example of a comparison was prepared.

White soft sugar 70 weight sections povidone iodine Three weight sections potassium iodide 0.7 weight sections purified water Excipient of 9 weight sections and others The 17.3 weight sections [0012] The examples 1-3 and the example of a comparison which were put into example of trial 1 container were kept without covering the thermostat of the temperature of 25 degrees C, and 60% of humidity with the cover of a container. Each moisture and degree of hardness were measured 2, 4, and 7 days after test initiation. In addition, measurement of moisture was measured using the Karl Fischer technique. Moreover, the measuring method of a degree of hardness filled up the with a diameter height [ 55mm height of 60mm ] container with 100g of pharmaceutical preparation, and measured stress when a globular form metal adapter with a diameter of 10mm inserts 25mm into pharmaceutical preparation by part for 60mm/in needle ON rate using the rheometer (the product made from SANSAL en tee FIKKU, SANREO meter). A result is shown in a table 1.

[0013]

[A table 1]

Table 1: [ ] Just before initiation The 2nd day The 4th day The 7th day Moisture Example 1 0.3% 1.2% 1.3% 1.4% Example 2 2.3% 2.3% 2.3% 2.2% Example 3 2.3% 2.2% 2.2% 2.1% 8.9% of examples of a comparison 7.8% 7.3% 6.8% Degree of hardness Example 1 76g 50g 65g 90g Example 2 61g65g 67g75g Example 3 85g 87g 92g 96g Example of a comparison 90g 423g 520g 913g [0014] The examples 1-3 and the example of a comparison which were put into example of trial 2 container were shut to the thermostat of the temperature of 25 degrees C, and 60% of humidity, the cover was shut in the container, and it was kept. It will be an open beam about a cover for 30 minutes per time 3 times on the 1st. This is the conditions in consideration of an everyday operating condition. Each moisture and degree of hardness were measured 2, 4, and 7 days after test initiation. A result is shown in a table 2.

[0015]

[A table 2]

Table 2: [ ] Just before initiation The 2nd day The 4th day The 7th day Moisture Example 1 0.3% 0.7% 1.0% 1.2% Example 2 2.3% 2.4% 2.5% 2.4% Example 3 2.3% 2.3% 2.3% 2.2% 8.9% of examples of a comparison 8.3% 8.0% 8.1% Degree of hardness Example 1 76g 76g 75g 71g Example 2 61g61g 60g59g Example 3 85g 85g 85g 84g Example of a comparison 90g 170g 200g 195g Examples 1-3 do not almost have lifting of a degree of hardness compared with the example of a comparison, and it turns out that it is soft pharmaceutical preparation so that clearly from tables 1 and 2. In addition, a degree of hardness will be supposed that the difficulty of treating is sensed if it exceeds 120g.

[0016] The example 3 (stability test) of a trial

To the thermostat with a temperature of 60 degrees C, the cover of a container was shut and

This Page Blank (uspto)

the examples 1-3 put into the container were kept. Whenever [ iodine / pharmaceutical preparation / and residual / of white soft sugar ] was measured. A result is shown in tables 3-5. [A table 3]

Table 3: Example 1 Just before initiation The 3rd day The 6th day The 9th day Iodine 100.0% 97.7% 99.5% 98.3% White soft sugar 100.0% 99.3% 99.9% 99.5% [0017]

[A table 4]

Table 4: Example 2 Just before initiation The 3rd day The 6th day The 9th day Iodine 100.0% 99.9% 98.9% 98.2% White soft sugar 100.0% 100.1% 99.7% 99.8% [0018]

[A table 5]

Table 5: Example 3 Just before initiation The 3rd day The 6th day The 9th day Iodine 100.0% 100.1% 99.9% 99.8% White soft sugar 100.0% 99.8% 99.8% 99.7% From the result of tables 3-5, it was checked that examples 1-3 are stable pharmaceutical preparation.

[0019] The example 4 (measurement of a water absorption operation) of a trial

It was filled up with the example 1 and the example of a comparison, and the pendant of the cellulose tube filled up with the sample into the cylinder which filled 400ml of purified water was carried out after measuring the mass of each sample with which it was filled up so that it might become height of 11cm in the cellulose tube for dialysis (Japanese medical Saiensu-Sha radius of 14.3mm). After [ a pendant ] 1 hour and, and 3 hours after, the sample mass in a cellulose tube (the amount of film endoplasms) and the sugar volume in the purified water in a cylinder (sugar volume outside the film) were measured, and the water absorption of each sample was searched for from the following formulas.

[0020]

[Equation 1] Water absorption = (sugar volume outside the amount augend of film endoplasms + film) the amount result of film endoplasms is shown in a table 6 at the time of /initiation.

[0021]

[A table 6]

表6：吸水作用試験

|       | 1時間後   | 3時間後   |
|-------|--------|--------|
| 実施例 1 | 0. 3 9 | 1. 0 6 |
| 実施例 2 | 0. 4 1 | 1. 0 8 |
| 実施例 3 | 0. 3 6 | 1. 0 5 |
| 比較例   | 0. 3 8 | 1. 0 8 |

The water absorption operation with an example equivalent to the example of a comparison was accepted.

[Translation done.]

This Page Blank (uspto)

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平 1 1 - 2 2 8 4 2 1

(43) 公開日 平成11年(1999)8月24日

|                            |                  |               |
|----------------------------|------------------|---------------|
| (51) Int. Cl. <sup>6</sup> | 識別記号             | F I           |
| A 6 1 K                    | 31/70            | A 6 1 K 31/70 |
|                            | 9/06             | 9/06 G        |
|                            | 31/79            | 31/79         |
|                            | 47/10            | 47/10 N       |
|                            | 47/18            | 47/18 N       |
|                            | 審査請求 未請求 請求項の数 3 | F D (全 4 頁)   |

(21) 出願番号 特願平 1 0 - 4 1 0 6 8

(22) 出願日 平成10年(1998)2月6日

(71) 出願人 390031093

テイカ製薬株式会社

富山県富山市荒川一丁目3番27号

(71) 出願人 000163006

興和株式会社

愛知県名古屋市中区錦3丁目6番29号

(72) 発明者 青木 貴彦

富山県富山市藤木2071番地-5

(72) 発明者 原 章

富山県富山市田中町四丁目9番14-202号

(72) 発明者 坂口 真弓

富山県高岡市明園町6-37

(74) 代理人 弁理士 白村 文男

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 皮膚創傷治療剤

(57) 【要約】

【課題】 安定で、吸水作用に優れ、経時的な硬度の上昇が極めて少なく、柔らかく、軟膏剤等の剤型に好適な製剤を得る。

【解決手段】 糖類 5 0 ~ 8 0 重量%と、ポリエチレングリコールおよび 1, 3 - ブチレングリコールから選ばれる少なくとも 1 種の不揮発性溶剤 1 9 ~ 4 5 重量%とヒドロキシ低級アルキルアミン 0. 0 1 ~ 1. 0 重量%と、ポビドンヨード 0. 1 ~ 1 0 重量%とを含有する皮膚創傷治療剤。

## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 糖類 5 0 ～ 8 0 重量%と、ポリエチレングリコールおよび 1, 3-ブチレングリコールから選ばれる少なくとも 1 種の不揮発性溶剤 1 9 ～ 4 5 重量%とを含有することを特徴とする皮膚創傷治療剤。

【請求項 2】 さらに、ヒドロキシ低級アルキルアミン 0. 0 1 ～ 1. 0 重量%を含有する請求項 1 に記載の皮膚創傷治療剤。

【請求項 3】 さらに、ポビドンヨード 0. 1 ～ 1 0 重量%を含有する請求項 1 または 2 に記載の皮膚創傷治療剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】 本発明は褥瘡を始めとする皮膚創傷などの治療に用いられる、糖類を有効成分として含有する皮膚創傷治療用製剤に関する。

## 【0 0 0 2】

【従来の技術】 従来より、糖類は肉芽増殖作用及び静菌作用を有することが知られており、また、ポビドンヨードは殺菌剤として一般的に繁用されている薬剤である。これら 2 つの薬剤、グラニュー糖とポビドンヨード製剤を混合して種々の損傷皮膚に塗布したところ、優れた皮膚修復効果が得られたことが既に報告されている〔病院薬学、第 1 0 巻 3 1 5 - 3 2 2 (1 9 8 4)〕。また、糖 5 0 ～ 9 0 重量%、ポビドンヨード 0. 5 ～ 1 0 重量%、水 1 ～ 2 0 重量%及び製剤の pH を 3. 5 ～ 6 に調整する緩衝剤を含有する損傷皮膚修復製剤も報告されており（特公平 1 - 3 2 2 1 0 号公報）、実際臨床の場で使用され高い治療効果を挙げていることが知られている。

## 【0 0 0 3】

【発明が解決しようとする課題】 しかし、糖類を含有する軟膏状製剤は調製後経時的に硬度が増すという問題点があった。硬度が増加すると使用感が悪化するばかりでなく、傷部分への均一な塗布が困難となる。糖類含有軟膏状製剤の硬度を下げる方法としては、糖類の配合量を減少させたり、水の配合量を増加させたりする方法があるが、いずれの方法も製剤に分離が生じたり、斑点が出現するなど安定性に問題があった。また、糖類を含有する製剤の伸展性を改善するために高濃度のグリセリンを配合する方法が報告されているが（特開平 9 - 4 0 5 6 3 号公報）、この方法により得られる製剤は、糖類や殺菌剤の安定性が悪く、満足できるものではなかった。このように、従来糖類を含有する軟膏状製剤は、硬度が増したり、安定性に問題が起こることがあった。従って、いつまでも柔らかく異物感のない、かつ安定な製剤が期待されていた。

## 【0 0 0 4】

【課題を解決するための手段】 本発明者は、鋭意研究を重ねた結果、製剤中の水分が蒸発するにしたがい、製剤

の硬度が高くなっていくことに着目し、水に代わる特定の揮発性の溶剤を用いることによりこれらの製剤の固化を防止できることを見出した。さらに、ヒドロキシ低級アルキルアミンを添加することにより、製剤の安定性をいっそう確保できることも見出した。すなわち、本発明の皮膚創傷治療剤は、糖類 5 0 ～ 8 0 重量%と、ポリエチレングリコールおよび 1, 3-ブチレングリコールから選ばれる少なくとも 1 種の揮発性溶剤 1 9 ～ 4 5 重量%とを含有することを特徴とする。さらに、本発明の皮膚創傷治療剤は、ヒドロキシ低級アルキルアミン 0. 0 1 ～ 1. 0 重量%を配合することにより、製剤の安定性をいっそう確保できる。また、本発明の製剤は、優れた殺菌剤であるポビドンヨードの配合に好適である。

## 【0 0 0 5】

【発明の実施の形態】 本発明において糖類とは、シュクロース、グルコース、デキストロース等が挙げらるが、白糖、グラニュー糖などが好ましい。糖類の製剤組成物全体への配合割合は 5 0 ～ 8 0 重量%、好ましくは 6 0 ～ 8 0 重量%程度である。この配合割合が 5 0 重量%未満では、治療効果が低く、一方、8 0 重量%を超えると製剤の硬度が増加する。本発明におけるポリエチレングリコール及び／または 1, 3-ブチレングリコールの配合量は製剤組成物全体に対して 1 9 ～ 4 5 重量%、好ましくは 2 0 ～ 3 5 重量%である。この配合量が 1 9 重量%未満では硬度が増加し、一方、4 5 重量%を超えると硬度に影響する。ポリエチレングリコールの分子量は、1 0 0 0 以下のものが好ましく、さらに好ましくは 2 0 0 ～ 4 0 0 である。また本発明製剤の硬度はポリエチレングリコール分子量にも依存するので、適当な硬度を保つため分子量の異なるポリエチレングリコールを複数混合して配合することもできる。

【0 0 0 6】 本発明製剤中に配合されるヒドロキシ低級アルキルアミンとしては、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、モノイソプロパノールアミン、ジイソプロパノールアミン、トリイソプロパノールアミンなどが挙げられ、製剤組成物全体に対して 0. 0 1 ～ 1. 0 重量%配合する。中でもジイソプロパノールアミンが最もふさわしく、好ましくは、これを 0. 0 3 ～ 0. 4 重量%配合する。ヒドロキシ低級アルキルアミンの配合量が 0. 0 1 重量%未満では製剤中の糖類の安定化効果が必ずしも十分でなく、一方、1. 0 重量%を超えるとポビドンヨードが不安定となる。本発明におけるポビドンヨードとは日本薬局方外医薬品成分規格に記載されたものであり、ポビドンヨードの製剤組成物全体に配合する割合は 0. 1 ～ 1 0 重量%、好ましくは 0. 5 ～ 7 重量%程度である。

【0 0 0 7】 本発明製剤には、上記ポビドンヨード以外の殺菌剤を配合することもできる。殺菌剤の例としては、塩酸クロルヘキシジン、塩化ベンゼトニウム、塩化

ベンザルコニウム、セチルピリジニウムクロライド、イソプロピルメチルフェノール等が挙げられる。また、本発明製剤には可溶化剤、安定化剤等その他の添加物を適宜配合することもできる。可溶化剤としては、例えば、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム、グリセリンなどが挙げられる。本発明の皮膚創傷治療剤は、水分含有量を低下させた非水系の製剤とすることが好ましく、水分含量は3重量%以下とすることが好ましい。

#### 【0008】

【発明の効果】本発明の製剤は安定で、吸水作用に優れ、経時的な硬度の上昇が極めて少なく、柔らかい製剤であり、軟膏剤等の剤型に好適である。

#### 【0009】

【実施例】次に実施例を挙げ本発明を詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

##### 実施例1

- ①白糖 70重量部  
②ポビドンヨード 3重量部  
③マクロゴール300 20重量部  
(日本油脂(株)製ポリエチレングリコール、平均分子量280~320)

- ④マクロゴール200 6.13重量部  
(日本油脂(株)製ポリエチレングリコール、平均分子量190~210)

- ⑤ヨウ化カリウム 0.7重量部

- ⑥ジイソプロパノールアミン 0.17重量部

③と④とを良く混合したものに、②、⑤および⑥を加え攪拌混合する。これに①を加え練合し、均一な軟膏状製剤を得た。

#### 【0010】実施例2

実施例1と同様な方法で、以下の組成比で成分を混合・練合し、均一の軟膏状製剤を調製した。

- 白糖 70重量部  
ポビドンヨード 0.5重量部

表1:

|    |      | 開始直前 | 2日目  | 4日目  | 7日目  |
|----|------|------|------|------|------|
| 水分 | 実施例1 | 0.3% | 1.2% | 1.3% | 1.4% |
|    | 実施例2 | 2.3% | 2.3% | 2.3% | 2.2% |
|    | 実施例3 | 2.3% | 2.2% | 2.2% | 2.1% |
|    | 比較例  | 8.9% | 7.8% | 7.3% | 6.8% |
| 硬度 | 実施例1 | 76g  | 50g  | 65g  | 90g  |
|    | 実施例2 | 61g  | 65g  | 67g  | 75g  |
|    | 実施例3 | 85g  | 87g  | 92g  | 96g  |
|    | 比較例  | 90g  | 423g | 520g | 913g |

#### 【0014】試験例2

容器に入れた実施例1~3と比較例を、温度25℃、湿度60%の恒温槽に容器にふたを閉めて保管した。1日に3回、1回あたり30分間ふたを開けた。これは日常的使用状況を考慮した条件である。試験開始から2、※

表2:

- \*マクロゴール200 26.77重量部  
ヨウ化カリウム 0.7重量部  
ジイソプロパノールアミン 0.03重量部  
精製水 2重量部

#### 【0011】実施例3

実施例1と同様の方法で、以下の組成比成分を混合・練合し、均一の軟膏状製剤を調製した。

- 白糖 70重量部  
ポビドンヨード 3重量部  
1,3-ブチレングリコール 24.13重量部  
ヨウ化カリウム 0.7重量部  
ジイソプロパノールアミン 0.17重量部  
精製水 2重量部

本発明の効果を確認するために次の試験を行った。比較例として本願発明の不揮発性溶剤を含まない水系の軟膏状製剤を調製した。

- 白糖 70重量部  
ポビドンヨード 3重量部  
ヨウ化カリウム 0.7重量部  
精製水 9重量部  
その他の賦形剤 17.3重量部

#### 【0012】試験例1

容器に入れた実施例1~3と比較例を、温度25℃、湿度60%の恒温槽に容器のふたをせずに保管した。試験開始から2、4、7日後にそれぞれの水分と硬度を測定した。なお、水分の測定はカールフィッシャー法を用いて測定した。また、硬度の測定方法は、直径60mm高さ55mmの容器に製剤100gを充填し、レオメータ(サンサイエンティフィック社製、サンレオメータ)を用いて、直径10mmの球形金属アダプターが針入速度60mm/分で製剤中へ25mm挿入したときの応力を測定した。結果を表1に示す。

#### 【0013】

##### 【表1】

※4、7日後にそれぞれの水分と硬度を測定した。結果を表2に示す。

#### 【0015】

##### 【表2】

|    |      | 開始直前 | 2日目  | 4日目  | 7日目  |
|----|------|------|------|------|------|
| 水分 | 実施例1 | 0.3% | 0.7% | 1.0% | 1.2% |
|    | 実施例2 | 2.3% | 2.4% | 2.5% | 2.4% |
|    | 実施例3 | 2.3% | 2.3% | 2.3% | 2.2% |
|    | 比較例  | 8.9% | 8.3% | 8.0% | 8.1% |
| 硬度 | 実施例1 | 76g  | 76g  | 75g  | 71g  |
|    | 実施例2 | 61g  | 61g  | 60g  | 59g  |
|    | 実施例3 | 85g  | 85g  | 85g  | 84g  |
|    | 比較例  | 90g  | 170g | 200g | 195g |

表1、2から明らかなように、実施例1～3は比較例に比べ硬度の上昇がほとんどなく、柔らかい製剤であることが分かる。なお、硬度は120gを超えると扱いにくさを感じるとされる。

10\*容器に入れた実施例1～3を、温度60℃の恒温槽に容器のふたを閉めて保管した。製剤中のヨウ素と白糖の残存度を測定した。結果を表3～5に示す。

【表3】

【0016】試験例3（安定性試験）

\*

表3：実施例1

|     | 開始直前   | 3日目   | 6日目   | 9日目   |
|-----|--------|-------|-------|-------|
| ヨウ素 | 100.0% | 97.7% | 99.5% | 98.3% |
| 白糖  | 100.0% | 99.3% | 99.9% | 99.5% |

※【表4】

【0017】

※20

表4：実施例2

|     | 開始直前   | 3日目    | 6日目   | 9日目   |
|-----|--------|--------|-------|-------|
| ヨウ素 | 100.0% | 99.9%  | 98.9% | 98.2% |
| 白糖  | 100.0% | 100.1% | 99.7% | 99.8% |

【0018】

★ ★【表5】

表5：実施例3

|     | 開始直前   | 3日目    | 6日目   | 9日目   |
|-----|--------|--------|-------|-------|
| ヨウ素 | 100.0% | 100.1% | 99.9% | 99.8% |
| 白糖  | 100.0% | 99.8%  | 99.8% | 99.7% |

表3～5の結果から、実施例1～3は安定な製剤であることが確認された。

【0019】試験例4（吸水作用の測定）

透析用セルロースチューブ（日本メディカルサイエンス社 半径14.3mm）に高さ11cmになるよう実施例1および比較例を充填し、充填した各試料の質量を測定後、精製水400mlを満たしたシリンダー中に試料を充填したセルロースチューブを吊下した。吊下後1時間及び3時間後に、セルロースチューブ内試料質量（膜内質量）及びシリンダー内精製水中糖量（膜外糖量）を測定し、各試料の吸水率を以下の式から求めた。

【0020】

【数1】吸水率＝（膜内質量増加量＋膜外糖量）／開始

30 時膜内質量

結果を表6に示す。

【0021】

【表6】

表6：吸水作用試験

|      | 1時間後 | 3時間後 |
|------|------|------|
| 実施例1 | 0.39 | 1.06 |
| 実施例2 | 0.41 | 1.08 |
| 実施例3 | 0.36 | 1.05 |
| 比較例  | 0.38 | 1.08 |

40 実施例は、比較例と同等の吸水作用が認められた。

フロントページの続き

(72)発明者 稲木 敏男

静岡県三島市西若町6丁目10番203号